Devoto omaggio di A. Bruschettini

L'immunità e la cura della tubercolosi

Dott. Prof. A. Bruschettini

Estratto dalla **Liguria Medica**
Anno V - n. I - 1911

GENOVA
Stabilimento Tipo-Litografico
DOMENICO PAGANO

L'immunità e la cura della tubercolosi

Dott. Prof. A· Bruschettini

Estratto dalla **Liguria Medica**
Anno V - n. I - 1911

GENOVA
Stabilimento Tipo-Litografico
DOMENICO PAGANO

L'immunità e la cura della tubercolosi

Dott. Prof. A. Bruschettini

Se si fa eccezione del tentativo di Roberto Koch, di usare come materiale curativo una sostanza estratta direttamente dal bacillo tubercolare, noi vediamo che tutti gli sforzi fatti da più di venti anni per trovare un metodo di cura specifico della tubercolosi hanno avuto ed hanno solo uno scopo: ottenere un siero; e si è abbandonata la via dell'immunizzazione attiva per applicare quasi esclusivamente l'immunizzazione passiva.

I metodi seguiti per ottenere questi sieri curativi dagli animali, specialmente dal cavallo, sono presso a poco eguali. Tutti i sieri che noi conosciamo sono ottenuti iniettando agli animali produttori colture più o meno attenuate, filtrate, distrutte col calore, oppure estratti bacillari o anche le diverse tubercoline.

Tutti, o quasi tutti i sieri conosciuti sono più o meno ricchi di principi agglutinanti, precipitanti, d'opsonine e di sostanze capaci di fissare il complemento: sono capaci di neutralizzare in vitro e nella cavia l'azione tossica della tubercolina, ma noi non possediamo ancora un siero che sia capace in modo sicuro di proteggere la cavia dall'infezione tubercolare sia che questa sia già in corso o anche che la coltura si inietti dopo l'inoculazione del siero. E' del resto noto che il potere agglutinante e precipitante non è proporzionale al potere immunizzante d'un siero; è anche noto che un siero può essere completamente sprovvisto di sostanze capaci di fissare il complemento e ciononostante essere fortemente immunizzante e viceversa; sappiamo anche

---

Comunicazione presentata alla Conferenza Internazionale della tubercolosi a Bruxelles - Ottobre 1910.

che l' indice opsonico non è l'esponente del potere d'un siero ed è noto infine che l' intossicazione determinata dalla tubercolina non ha niente a che vedere colla intossicazione che noi osserviamo nell' uomo e nella cavia tubercolosa ed invero un siero capace di neutralizzare alte dosi di tubercolina può essere sprovvisto d' ogni azione curativa se venga iniettato ad una cavia tubercolosa.

Tuttociò e logico: come sono ottenuti i sieri fin'ora, non è possibile che contengano quei principi veramente necessari per arrestare l' infezione tubercolare, neutralizzare i veleni tubercolari e immunizzare solidamente l'organismo. E non possono contenere questi principii perchè i materiali usati per inoculare gli animali produttori di siero non sono appropriati. Nella tubercolosi noi non abbiamo, come nel caso del tetano e della difterite, una tossina ad azione caratteristica contro cui lottare; nella tubercolosi noi ci troviamo di fronte a molti fattori, molteplici sono i veleni che dobbiamo distruggere e di questi quasi nessuno noi ritroviamo nelle nostre colture. Le sostanze che noi troviamo nei nostri mezzi di distruzione non possono essere chiamate tossine tubercolari, la loro azione non ha nulla a che fare coll'intossicazione tubercolari. Le colture in mezzo liquido sieno esse filtrate o distrutte col calore, determinano negli animali un quadro fenomenologico per nulla specifico e simile sotto molti aspetti a quello che noi otteniamo con colture morte o filtrate di germi che non hanno tossine vere e proprie. La tubercolina stessa non è che un prodotto artificiale e la sua azione sull' animale è ben differente dall' intossicazione tubercolare.

Cogli estratti bacillari noi ci avviciniamo di più alle condizioni che si verificano nell'organismo; ma occorre che questi estratti sieno ben preparati, evitando sopratutto le alte temperature (ad es. 100°-120°), poichè senza aumentare le proprietà degli estratti queste temperature sono nocive nel processo d' immunizzazione in quanto distruggono gran parte delle sostanze utili. Del resto

sieri ottenuti con iniezioni di soli estratti bacillari non possono contenere tutti quei principii che un siero deve contenere per essere applicato con vantaggio nella cura della tubercolosi. D'altra parte coi nostri estratti noi non otteniamo gli stessi prodotti che si formano nell' organismo in seguito alla morte e alla distruzione del bacillo tubercolare. Si è un po' troppo dimenticato che il bacillo di Koch si trova nel polmone in condizioni enormemente differenti da quello delle nostre colture artificiali (ricordiamo che noi non abbiamo ancora un mezzo di coltura che sia veramente l'optimum pel bacillo della tubercolosi) e che, per conseguenza, le sostanze tossiche che produce nell'organismo sono enormemente differenti da quelle che produce nei nostri mezzi artificiali di coltura.

Mi si obbietterà: ma le sostanze risultanti dalla morte e dalla distruzione del bacillo tubercolare, non sono forse eguali nell'organismo e nelle colture? No; e numerose ricerche me ne hanno dato la prova: le sostanze risultate dalla morte e della distruzione del bacillo tubercolare si trovano nelle nostre colture in un mezzo liquido pressochè indifferente che non le modifica e la cui azione non specifica viene a turbare la loro azione specifica: al contrario nel polmone esse esse si trovano in quella mirabile officina chimica dell'organismo che le elabora, le modifica, come noi non possiamo certo fare coi nostri mezzi quando operiamo direttamente sul bacillo. Oltre a ciò, noi dobbiamo nell' infezione tubercolare tenere gran conto dei prodotti della morte e distruzione dei tessuti. E' al compianto prof. Carbone che noi dobbiamo la dimostrazione dell' importanza che hanno queste sostanze risultanti dalla distruzione delle cellule sia pei loro effetti tossici che per il loro potere immunizzante. Da quanto si è detto bisogna concludere che altre vie dobbiamo tentare per ottenere un mezzo efficace contro la tubercolosi.

Lo scopo che io mi ero prefisso non era solo quello di ottenere un siero ricco il più possibile di sostanze antitossiche e battericide: esperienze preliminari mi ave-

vano convinto che anche con un siero siffatto non si poteva sperare un effetto duraturo e profondamente efficace, data anche l'azione fugace dei sieri; più specialmente io mi proponevo di ottenere nell'uomo una immunizzazione attiva che rendesse inattacabili i tessuti non ancora invasi e determinasse nell'organimo una iperproduzione di sostanze difensive. Dato il lento decorrere dell' infezione tubercolare, questo non era impossibile.

Dopo più di dieci anni di ricerche e tentativi, ho l'onore di esporvi il risultato delle mie esperienze. Numerossime osservazioni fatte in questo periodo di tempo specialmente a proposito della preparazione dei veleni tubercolari e dei materiali necessarii all' inoculazione dei grossi animali, formeranno oggetto di comunicazioni ulteriori. Io mi limito qui a descrivere un nuovo mezzo di cura della tubercolosi umana che a causa della sua duplice maniera d'agire chiamo siero-vaccino; esso risulta infatti dall' unione di un siero con una sostanza vaccinante preparata indipendentemente.

Il siero fu ottenuto da cavalli trattati nel seguente modo. I materiali usati furono:

1°) Colture giovanissime in agar o patata. Queste colture venivano emulsionate con cura in un mortaio con soluzione fisiologica al 0,80 %, poi passate per fitta rete metallica e tenuta a 60° per 2 ore.

2°) Endotossine preparate estraendo alla temperatura di 56° con acido fenico al 5 % per un periodo di tempo da 5 a 7 giorni giovani colture in agar o patata, dopo estrazione si agitava nell' agitatore per 24 h e si filtrava per carta Chardin.

3°)Bacilli che avevano soggiornato per 5-7 giorni in sacchetti di collodion nel peritoneo di animali immunizzati da lungo tempo (3-4 mesi).

4° Estratto polmonare preparato nel modo seguente: bacilli vivi e virulenti si iniettano nella vena auricolare d' un coniglio. Dopo 7 giorni si pratica nelle vene o in trachea iniezioni di endotossina e infine si inietta nella vena una sostanza leucocitofila e dopo 24 ore si uccide l'animale con cloroformio. Si estraggono i polmoni che

si triturano accuratamente con polvere di quarzo; si emulsionano con Na Cl al 0,80 % aggiungendo qualche goccia di cloroformio: si tiene nell'agitatore per 48 ore lasciando la notte in termostato, si filtra per carta e per Berkefeld.

5°) Bacilli vivi e virulenti.

L'immunizzazione si pratica iniettando in un primo periodo colture a 60° e endotossina e in un secondo periodo iniettando bacilli elaborati dall'organismo e bacilli vivi. Allorchè l'animale sopporta senza reagire forti dosi di queste due ultime qualità, si passa all'iniezione dell'estratto polmonare; qualche volta gli animali reagiscono fortemente e allora si sospende, perchè devesi ricordare che le forti reazioni nuociono alla produzione d'un buon siero: quando l'animale sopporta bene le iniezioni di estratto polmonare, si continua per 10 o 12 volte ad iniettare alternativamente estratto e bacilli vivi. Dopo di che si può ricavare il siero. Questo siero iniettato 5-6 volte alla cavia alla dose di 2-5 cmc. e alla distanza di 48-60 ore, salva gli animali da un'iniezione di bacilli tubercolari che uccide i controlli in 40 ore nella proporzione del 68 %

L'iniezione nella cavia, fatta a dose variabile a seseconda del tempo trascorso fra l'iniezione dei bacilli e qnella del siero, dà una percentuale di salvati che va dal 28-30 per le cavie iniettate in ventesima giornata al 52-54 % per le cavie iniettate in sesta giornata. Ciononostate l'immnnità conferita con questo siero non è di lunga durata e bisogna adoperare dosi assai elevate. Pe queste ragioni pensai unire al siero un vaccino che avevo pjeparato e che sapevo dotato di alto potere immunizzante.

Già nel 1899 io avevo dimostrato che con bacilli coltivati nell'organismo si potevano ottenere sostanze immunizzanti e curative. I primi tentativi (fatti anche sull'uomo) diedero risultati incoraggianti, ma non mi soddisfecero e continuai le ricerche intraprese per modificare e perfezionare il metodo primitivo. Ora finalmente riuscii con un procedimento che descriverò prossima-

mente ad ottenere da bacilli elaborati lungamente entro tessuti in seno ai quali io avevo determinato e mantenuto per lungo tempo un afflusso di leucociti, una sostanza capace di dare alla cavia ed al coniglio una immunità non solamente solida ma anche di lunga durata (nella cavia fu provata dopo 11 mesi). Come solvente di questa sostanza mi sono servito del siero specifico suddescritto: il tutto si filtra per Berkefeld o Pukall.

Questo vaccino si unisce poi nella proporzione da 1 a 5 col siero immunizzante e questa mescolanza costituisce il mio siero-vaccino.

Quali le sue proprietà?

Come preventivo salva le cavie nella proporzione dell'82-86 %. Iniettato dopo l'infezione salva le cavie nella proporzione del 55-58 % se iniettato in ventesima giornata e in quella del 68-72 % se iniettato in sesta giornata. I controlli muoiono in media in 40 giorni. Ciò per gli animali.

Per l'uomo, per il quale non si ha reazione alcuna, oltre a casi osservati da me e uno gravissimo dal prof. *Neumann*, a Davos, io ricorderò le esperienze fatte al *Brompton Consumption Hospital*, di Londra, dove, grazie alla squisita cortesia del Dott. *Hector Mackenzie*, che vivamente ringrazio, si fecero osservazioni con risultato così incoraggiante (dopo 4 mesi appena), da far aumentare il numero delle esperienze e da farlo estendere in casi assai gravi.

Non credo aver definitivamente risolto il problema arduo della cura della tubercolosi, potendosi ancora molto modificare e perfezionare, ma ho la convinzione di aver aperto una nuova via che darà sempre buone speranze di successo, specialmente se la cura verrà intrapresa presto e sarà prolungata o ripresa di tempo in tempo, affinchè. dopo l'arresto dell'infezione, i rimanenti tessuti vengano solidamente e durevolmente immunizzati.

Illustre Prof.
Pio Foà
Senatore del Regno
Corso Valentino 40
Torino